Aus dem Pathologischen Institut der Universität
Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

# Zur Häufigkeit des Tuberkelbakteriennachweises im histologischen Schnittpräparat

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Thomas Bertram
aus Gevelsberg

1967

Dekan: Professor Dr. med. K. G. Ober

Referent: Professor Dr. med. H. Otto

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 1967

Zbl. allg. Path., Bd. 110, H. 4 (1967)

Sonderdruck aus

# Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie

UNIV. LEIDEN BIBL.

VEB GUSTAV FISCHER VERLAG JENA

Zbl. allg. Path., Bd. **110**, S. 314—319 (1967)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

# Zur Häufigkeit des Tuberkelbakteriennachweises im histologischen Schnittpräparat

Von **H. Otto** und **T. Bertram**

Mit einer Abbildung im Text

Die hohe Treffsicherheit diagnostischer Entscheidungen bei der Tuberkulose nach histologischer Untersuchung von Exzisionsmaterial ist in unseren Breiten sicher durch den Umstand mitbedingt, daß nichttuberkulöse Erkrankungen mit tuberkuloiden Gewebsreaktionen relativ selten sind. Es bedarf also praktisch kaum ergänzender Untersuchungen mit dem Ziel des Erregernachweises. Für Einzelfälle kann aber der Erregernachweis bedeutungsvoll werden. Damit erhebt sich dann die methodische Frage: welche Erwartungen kann man haben, daß der Nachweis säurefester Stäbchen gelingt? Die vorliegenden Untersuchungen galten dem Ziel, die Versagerquote dieses Nachweises säurefester Stäbchen bei einer größeren Zahl klinisch und/oder autoptisch gesicherter Lungentuberkulosen zu ermitteln.

## Material und Methode

Zur Bearbeitung kam Sektionsmaterial von 129 verschiedenen Autopsiefällen der Jahrgänge 1958—1965 des Pathologischen Instituts der Univeristät Erlangen-Nürnberg mit aktiven Lungentuberkulosen bzw. Silikotuberkulosen. Aus einer größeren Zahl von histologischen Präparaten jedes Einzelfalles mit üblichen histologischen Routinefärbungen wurden pro Fall in der Regel 5 verschiedene Präparate ausgewählt mit typischem tuberkulösem Granulationsgewebe und Verkäsungen und diese Präparate dann nach Ziehl-Neelsen gefärbt[1]):

a) Die aufgezogenen, entparaffinierten Schnitte befinden sich in einer beiderseits offenen Küvette aus Porzellan.
b) Eintauchen der Küvette in eine 1% Karbol-Fuchsin-Lösung von etwa 80 °C für etwa 2 Minuten.
c) Abspülen in fließendem Leitungswasser.
d) Eintauchen der Küvette in 1% HCl-Alkohol für 2 Minuten.
e) = c.
f) Eintauchen der Küvette für 1 Minute in Löfflers Methylenblau.
g) Kurzfristig in 100% Alkohol, danach in Xylol.
h) Eindecken.

Es wurden jeweils in einem Arbeitsgang 50 Schnitte gleichzeitig gefärbt. Zum Mikroskopieren jedes Schnittes wurde eine Maximalzeit von 10 Minuten angesetzt, mikroskopiert wurde mit einer Ölimmersion, die, abgesehen von Einzelfällen, zum Auffinden der Tuberkelbakterien unerläßliche Voraussetzung ist.

## Ergebnisse

Zur Auswertung kamen insgesamt 626 histologische Präparate mit Ziehl-Neelsen-Färbung von 129 Autopsiefällen mit aktiven Lungentuberkulosen. Unter diesen Schnitten waren in 206 = 33% säurefeste Stäbchen nachweisbar. Insgesamt ergab sich bei 89 der 129 Tuberkulosefälle in wenigstens einem Präparat ein eindeutiger positiver Befund (= also in 69%). Von den Fällen mit positivem histologischem Erregernachweis waren

1) Für die technische und apparative Hilfe danken wir dem Direktor der Staatlichen Bakteriologischen Untersuchungsanstalt, Herrn Dr. Legler.

88%, von denen mit negativen histologischen Präparaten 63% zu Lebzeiten durch Erregernachweis im Sputum als offene Tuberkulosen gesichert.

Unter den 89 Fällen mit histologisch nachweisbaren Erregern waren 26 = 32%, in denen der Zahl nach besonders reichlich Tuberkelbakterien nachweisbar waren. Es ist bemerkenswert, daß in zwei dieser Fälle die Tuberkulose zu Lebzeiten nicht bekannt und damit auch nicht tuberkulostatisch behandelt worden war. Ein besonders massiver Erregerbefund in einem Präparat ist aber nicht übertragbar auf andere Präparate des gleichen Falles. Nur in 2 Fällen mit besonders massiven Erregerbefunden waren gleichzeitig auch in allen anderen untersuchten Präparaten Tuberkelbakterien nachweisbar. Massiver Erregerbefund in einem bestimmten histologischen Ausschnitt und negativer Erregerbefund in einem benachbarten, ähnlichen Ausschnitt wurde mehrfach beobachtet. Eine unmittelbar ablesbare und kennzeichnende Reaktionsantwort auf die Zahl der jenseits der Granulationsgewebsfront liegenden Tuberkelbakterien bringt der menschliche Organismus offensichtlich nicht auf.

Versucht man eine Beziehung zwischen der Altersverteilung des Gesamtmaterials und der Häufigkeit der mehr oder minder zahlreich nachweisbaren Tuberkelbakterien, so ergibt sich folgendes Bild:

Altersverteilung der Tuberkulosefälle zum Zeitpunkt des Todes

| | gesamt | davon positiv |
|---|---|---|
| 30—40 Jahre | 2 | 2 |
| 41—50 Jahre | 8 | 8 |
| 51—60 Jahre | 26 | 19 |
| 61—70 Jahre | 65 | 45 |
| 71—80 Jahre | 23 | 16 |
| 81—85 Jahre | 4 | 1 |

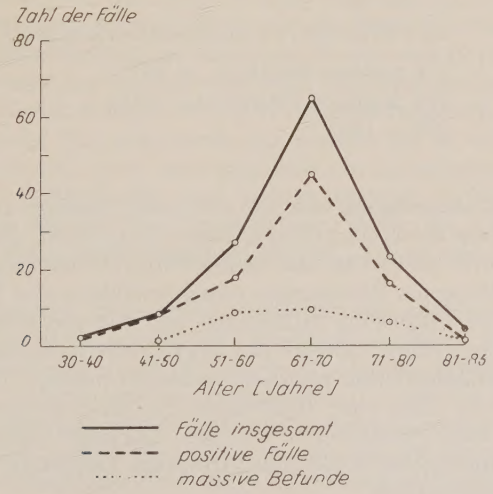


Abb. 1

Alle drei Kurven entsprechen einer statistischen Normalverteilung. Der positive oder negative histologische Erregerbefund ist offensichtlich nicht ein Privileg besonderer alters-

gebundener Verlaufsformen der Lungentuberkulose. Auch die Verteilung der besonders massiven Befunde bringt keine Verschiebung des Maximalgipfels. Statistisch gesehen gehorchen die Chancen des Tuberkelbakteriennachweises im histologischen Schnitt einfachen Treffergesetzen, bei genügend großen (theoretisch gegen $\infty$) Zahlen durchmusterter Präparate wird die Erwartung des negativen Befundes schließlich 0.

Die Untersuchung von mehr als nur einem histologischen Präparat verbessert die Chance, zu einem positiven Befund zu kommen, ganz erheblich. Eine Aufgliederung der 89 positiven Fälle nach der Zahl der positiven Präparate ergibt folgende Übersicht:

26 Fälle mit 1 positivem Präparat
28 Fälle mit 2 positiven Präparaten
19 Fälle mit 3 positiven Präparaten
14 Fälle mit 4 positiven Präparaten
2 Fällemit 5 positiven Präparaten

Nur in zwei Fällen waren in allen untersuchten Präparaten Tuberkelbakterien nachweisbar. Die Chance eines positiven Bakterienbefundes im ersten untersuchten Präparat ist somit recht gering.

Die örtlichen Verhältnisse bedingten einen relativ hohen Anteil an Silikotuberkulosen. Insgesamt 84% aller Tuberkulosefälle zeigten neben den spezifischen Veränderungen mehr oder minder ausgeprägte Zeichen einer Staublungenerkrankung. Beim Vergleich der Häufigkeit des positiven und negativen Erregernachweises zwischen Tuberkulosen und Silikotuberkulosen ergibt sich folgendes:

15 Fälle reine aktive Tuberkulosen:

30 positive Präparate = 30%
71 negative Präparate = 70%
101 = 100%

74 Fälle aktive Silikotuberkulosen:

176 positive Präparate = 48%
194 negative Präparate = 52%
370 = 100%

Bei den Silikotuberkulosen lassen sich also wesentlich häufiger und leichter Tuberkelbakterien nachweisen, was nur erklärbar ist mit dem Sachverhalt, daß die Tuberkelbakterien bei Silikotuberkulosen absolut an Zahl häufiger sind als bei reinen Tuberkulosen. Für die abwägende Betrachtung der Beziehungen zwischen Silikose und Tuberkulose ist dieser Hinweis neu. Er läßt die Vermutung aufkommen, daß mit dem Hinzutreten der Silikose die erregerdezimierenden Abwehrsysteme des Organismus behindert und die Existenzbedingungen der Tuberkelbakterien merklich verbessert werden. Die silikotischen Verschwielungen könnten die Rolle einer zusätzlichen Barriere zwischen Tuberkelbakterien und Wirt haben, evtl. nach beiden Seiten wirksam. Aus einer solchen Sicht heraus wäre der vielfach allen therapeutischen Maßnahmen trotzende Verlauf der Silikosetuberkulosen in besonderem Maße verständlich.

Die Tuberkulose ist eine Erkrankung, die nur selten noch unbemerkt bleibt. In etlichen der vorliegenden Fälle war sie schon in der Aszendenz klinisch bekannt und wurde oft seit mehreren Jahren behandelt. Die meist vorhandenen anamnestischen Angaben der vorliegenden Fälle ergaben in dieser Hinsicht folgendes Bild:

89 positive Fälle

| | | |
|---|---|---|
| Familienanamnese: | Tuberkulose bekannt | 25 Fälle = 28% |
| | Tuberkulose nicht bekannt | 46 Fälle = 52% |
| | Anamnese nicht erhebbar | 18 Fälle = 18% |
| Eigenanamnese: | Tuberkulose bekannt | 78 Fälle = 88% |
| | Tuberkulose nicht bekannt | 6 Fälle = 7% |
| | Anamnese nicht erhebbar | 5 Fälle = 5% |

40 negative Fälle

| | | |
|---|---|---|
| Familienanamnese: | Tuberkulose bekannt | 9 Fälle = 28% |
| | Tuberkulose nicht bekannt | 24 Fälle = 60% |
| | Anamnese nicht erhebbar | 7 Fälle = 7% |
| Eigenanamnese: | Tuberkulose bekannt | 25 Fälle = 63% |
| | Tuberkulose nicht bekannt | 15 Fälle = 37% |

Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang die Zahlenangabe, daß 88% der Tuberkulosen mit positiven Erregerbefunden klinisch bekannt und der weitaus größte Teil von diesen auch tuberkulostatisch behandelt wurde. Ein großer Teil dieser Fälle war zum Zeitpunkt der Todes stationär, fast alle übrigen waren vorher ein- oder mehrere Male in einem Heilverfahren. Es muß also bei einem großen Teil der Fälle davon ausgegangen werden, daß bis in die Zeit unmittelbar vor dem Tode tuberkulostatische Medikamente verabreicht wurden. Da vielfach auch die Wahl des Mittels und der Dosis eine Folge gezielter Testung war, muß man annehmen, daß mit all diesen therapeutischen Bemühungen der gewünschte Effekt einer Beseitigung der Erreger dennoch nicht erreicht wurde.

Die Fahndung nach Tuberkelbakterien erstreckte sich primär auf alle histologisch unterscheidbaren Erscheinungsformen der Lungentuberkulose, also alte und frische Kavernen, frische und ältere Streuherde (narbig abgekapselte Streuherde ohne großzellige Epitheloidzellformationen wurden nicht als aktiv gewertet) und käsige Pneumonien. In einer zweiten Wertung der Präparate wurden von 19 tuberkulösen Kavernen jeweils mehrere Präparate aus der Kavernenwand mit mehr oder minder breitem Detritussaum angefertigt. Hier konnten in 84% der Präparate Tuberkelbakterien nachgewiesen werden. Der histologische Erregernachweis gelang meist nur im wandnahen Material des Lichtungsdetritus, vereinzelt auch noch innerhalb der Epitheloidzellfront. Mit der Ausprägung rundzelliger Infiltratzellen und Kollagenisierung in tieferen Wandschichten waren praktisch keine Erreger mehr nachweisbar. Unter den negativen Fällen boten einzelne konsequent den gleichen negativen Befund auch in verschiedenen Abschnitten der gleichen Kaverne.

Die Zeit der Suche nach Tuberkelbakterien läßt sich allgemein merklich abkürzen, wenn die Fahndung sich auf aussichtsreiche Bezirke konzentriert. Die allgemeineren Hinweise, daß Tuberkelbakterien in erster Linie in exsudativen Prozessen, weniger bei produktiven Formen der Tuberkulose nachweisbar sind (z. B. Hübschmann) hat Canetti mit umfangreichen Untersuchungen überarbeitet und detaillierter präzisiert. Die Angaben und Hinweise von Canetti haben wir auch an unserem Material immer wieder bestätigt gefunden. Gemeinsames Kennzeichen besonders erregerreicher Abschnitte ist die eindeutig erfolgte Zellnekrose unter dem Bild der käsigen Nekrose, allerdings in einer Phase, die offensichtlich noch frischer ist und die — wenn auch nur schattenhaft — auch noch zelluläre Trümmerreste, als solche kenntlich, enthält. Die Hinweise von Metschnikoff über die Häufigkeit von Tuberkelbakterien vor allem in Riesenzellen — im Zusammenhang

mit der von ihm vertretenen Phagenlehre — können wir für das zur Zeit anfallende Material humaner Tuberkulosefälle nicht bestätigen. Die Studien von Metschnikoff gründen sich in erster Linie auf die auch klinisch etwas ungewöhnlich verlaufende experimentelle Tuberkulose beim Ziesel.

Regelmäßig fanden wir dagegen in unseren Präparaten die bislang diagnostisch praktisch unbeachtet gebliebenen „Degenerationsprodukte" von Tuberkelbakterien, auf die zuerst Metschnikoff aufmerksam gemacht hat. Man ist zwar zunächst geneigt, insbesondere in Präparaten aus menschlichen Lungen, die pigmentähnlichen gelblichen Partikel, die der Form nach meist jede Ähnlichkeit mit Tuberkelbakterien verloren haben, für Staub oder Verunreinigung zu halten. Wermel hat ihre Entstehung aus Tuberkelbakterien am sorgfältigsten beschrieben und experimentell in der Gewebekultur erwiesen. Mit der erfolgten regionalen Herdbeschränkung sinken die Aussichten auf einen Erregernachweis erheblich. In Einzelfällen können nur die pigmentähnlichen Degenerationsprodukte, aber keine säurefesten Stäbchen nachweisbar sein. Die Phagozytose noch vitaler Erreger wird offensichtlich alsbald gefolgt vom Zelltod. Diese Phase ist gleichzeitig die der optimalen Lebensbedingungen der Erreger in dem absterbenden Wirtsmaterial. Mit der Dauer der Nekrose und deren mesenchymaler Abkapselung werden die Existenzbedingungen der Tuberkelbakterien dann wieder schlechter, offensichtlich gehen sie in dem von ihnen selbst erzeugten Trümmermaterial bald zugrunde. In der bereits erfolgten narbigen Abkapselung tuberkulöser Streuherde liegt ein bemerkenswert zuverlässiger Hinweis, daß die Suche nach Tuberkelbakterien auch im homogen verkästen, kondensierten Lichtungsinhalt nahezu aussichtslos ist, unabhängig davon, ob noch typische Epitheloidzellformationen nachweisbar sind oder nicht.

Abgesehen von den erörterten Details war in einer zusammenfassenden Wertung das Ergebnis der Untersuchungen für die praktische Nutzung des histologischen Tuberkelbakteriennachweises in der humanen Routinehistologie wenig ermutigend. Erst mit einer relativ zeitraubenden Untersuchung von 3—4 verschiedenen Präparaten besteht die Aussicht in knapp Dreiviertel der Fälle die histologische Diagnose durch den Erregernachweis zu ergänzen. Für den Fall eines einzelnen Schnittes ist die Erfolgsaussicht eines Erregernachweises auch bei histologisch sicherer Tuberkulose etwa 30% (206 positive Präparate von insgesamt 629 untersuchten). Diese Angaben haben aber offensichtlich nur Geltung für ein entsprechend vergleichbares Material, bei Tuberkulosen aus der Veterinärpathologie haben wir teilweise ein völlig abweichendes Bild gesehen.

**Zusammenfassung**

Vergleichende Untersuchungen zur Ermittlung der Erfolgschancen eines histologischen Nachweises von Tuberkelbakterien (Ziehl-Neelsen-Färbung) bei 129 Autopsiefällen mit aktiver Lungentuberkulose. Nur in 2 Fällen waren alle 5 untersuchten Präparate positiv, insgesamt konnten in 89 Fällen = 69% in wenigstens einem untersuchten Präparat Tuberkelbakterien nachgewiesen werden. Die Untersuchung frisch verkäster Formationen, die noch kernhaltige Zelltrümmer enthalten, bietet wesentlich bessere Chancen für den Erregernachweis als die Untersuchung narbig abgekapselter, älterer verkäster Streuherde. In Kavernenwänden betrug die positive Ausbeute 84%. Bemerkenswert ist, daß die überwiegende Zahl der Fälle langfristig und hochdosiert bis unmittelbar vor dem Tode mit Tuberkulostatika behandelt wurde. Bei Silikotuberkulosen sind häufiger und der Zahl nach mehr Tuberkelbakterien nachweisbar als bei Lungentuberkulosen ohne Silikose.

**Summary**

Comparative study done on 129 autopsycases with active tuberkulosis to trace Tbc-bacilli in histological sections (Ziehl-Neelsen staining procedure).

2 cases were positive in all 5 specimen, however 89 cases = 69% present at least 1 positive result. Tbc-bacilli more frequently are found in fresh necrotic cell formations, still with nuclear fragments. Older, scarred, and incapsulated lesions demonstrate on the contrary almost always negative results. The positive exploitation within cavity walls was 84%. It has to be noted, that most

cases have been treated for a long time often up to the exitus, with tuberkulostatica in high dosages. In casesof tuberculosis withsilicosis tubercelbacilli were traceable in greater nubmer then in Tbc without silicosis.

**Literatur**

Canetti, George, The Tubercle Bacillus in the Pulmonary Lesion of Man. Springer Publishin Company, N. Y. 1955.

Huebschmann, P., und Arnold, A., Beiträge zur pathologischen Anatomie der Miliartuberkulose. Virch.Arch. **249**, 164 (1924).

— Die Entstehung und Entwicklung der Tuberkulose im Lichte neuerer Forschung Verh. dtsch. Ges. Path. **24**, 103 (1929).

Metschnikoff, E., Über die phagozytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virch. Arch. **113**, 63 (1888).

Wermel, E. M., Reaktion der Zellen auf Tuberkelinfektion in den Gewebskulturen. Virch. Arch. **281**, 297 (1931).

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. H. Otto und Dr. T. Bertram, Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen.

Zbl. allg. Path., Bd. **110**, S. 320—328 (1967)

Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Klinik (Chefarzt: Medizinalrat Dr. med. S. Hoyme) und aus dem Pathologischen Institut (Chefarzt: Dr. med. K. Pfeifer) des Städtischen Oskar-Ziethen-Krankenhauses, Berlin-Lichtenberg

# Über das Fehlen einer Arteria umbilicalis bei beiden eineiigen Zwillingen

Von **Vladimír Jalůvka** und **Kurt Pfeifer**

Mit 2 Abbildungen im Text

In der letzten Zeit wurden dem Problem des Fehlens einzelner Nabelschnurgefäße wieder erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt. Wie aus der Übersicht von Gömöri und Koller hervorgeht, sind solche Anomalien schon seit vielen Jahren bekannt.

Wir hatten kürzlich Gelegenheit, das Fehlen einer Arteria umbilicalis (A. u.) bei eineiigen Zwillingen zu beobachten, wobei ein Zwilling klinisch fast unauffällig erschien, der andere als mißgebildeter Foetus papyraceus geboren wurde.

Gewisse Besonderheiten unseres Falles veranlassen uns, ihn kurz zu beschreiben und dabei auf einige noch offene Fragen einzugehen.

Die 34jährige I-Para (Aufn.-Nr. 8272/65) wurde am 10. 9. 1965 wegen vorzeitigen Blasensprungs in die Klinik aufgenommen. Menarche mit 13 Jahren Regel 28—30/4 Tage. Eine Entbindung, keine Aborte. Letzte Regel am 4. 12. 1964. Nach Angabe der Patientin besteht ein rheumatischer Herzfehler. Während der Gravidität keinerlei Beschwerden.

Bei der Aufnahme war die Portio noch teilweise erhalten; die Zervix für einen Finger eingängig und der Steiß des Kindes im Beckeneingang noch abschiebbar. Bei gesprungener Blase Abgang von klarem Fruchtwasser. Bereits 20 Minuten nach angefangenem Wehenschema Geburt eines lebenden Mädchens aus I. Steißlage durch Entwicklung nach Bracht. Die Nachgeburt war vollständig. Zugleich kam es aber zur Ausstoßung eines Foetus papyraceus, der mehrere Mißbildungen aufwies (Abb. 1). In beiden Nabelschnüren fand sich nur eine A. u. (Abb. 2).

Das lebende Mädchen war 46 cm groß und wog 2500 g. Wegen einer starken Zyanose wurde das Kind in ein benachbartes Kinderkrankenhaus verlegt. Dort besserte sich der Zustand, jedoch wurde gelegentlich eine Zyanose bei der Nahrungsaufnahme beobachtet und daneben ein Systolikum im IV. ICR festgestellt. Röntgenologisch ergab sich kein Hinweis für einen Herzfehler. Entlassung am 18. 10. 1965. Eine urologische Untersuchung (St.-Hedwigs-Krankenhaus, Berlin, Urolog. Abt.) ergab keinen wesentlichen krankhaften Befund.

Besonders aus den Arbeiten von Thomas und Benirschke geht hervor, wie vielschichtig der Fragenkomplex ist, der mit dem Fehlen eines Nabelschnurgefäßes zusammenhängt. So betonen fast alle Autoren, daß Atresie bzw. Aplasie einer A. u. gehäuft mit Entwicklungsanomalien oder ausgesprochenen Mißbildungen der Früchte einhergeht. Diese Feststellung verleiht dem ganzen Geschehen auch eine erhebliche praktische Bedeutung.

Die Überprüfung der Frequenz des Fehlens einer A. u. ist bisher nach zwei Gesichtspunkten durchgeführt worden:

1. Anteil aller Entbindungen (bzw. aller untersuchten Plazenten und Nabelschnüre), bei denen nur eine A. u. festgestellt werden konnte, zugleich mit dem Anteil der dabei gefundenen fehlentwickelten Früchte (Tabelle 1).
2. Anteil der Gefäßabnormitäten der Nabelschnüre und Mißbildungen von tot oder lebend, aber später verstorbenen Kinder (Tabelle 2).

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß eine A. u. in etwa 0,2 bis 1,2 % der untersuchten Fälle fehlte. (Die von Benirschke, Sullivan und Marin-Padilla genannten 3,6 % betreffen nur Zwillingskinder.) Bei fehlgebildeten Früchten wurde in 10 bis 55 % der Fälle nur eine A. u. gefunden, ein verhältnismäßig hoher Anteil.

# L E B E N S L A U F

Am 18.September 1939 wurde ich, Thomas Bertram, in Gevelsberg als Sohn des Rechtsanwaltes Adolf Bertram und seiner Ehefrau Else, geb. Lottes, geboren.

1959 bestand ich am Gymnasium in Gevelsberg mein Abitur.

Von 1959-1960 Wehrdienst und Entlassung als Lt.d.R.

Studium der Medizin von 1961-1967 in Erlangen und Essen. Medizinisches Staatsexamen in Erlangen im Juli 1967.

Ich bin verheiratet und habe ein Kind.